

[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int. Cl<sup>7</sup>

A61K 47/26

## [12] 发明专利申请公开说明书

A61K 9/107 A61K 31/07

A61K 7/02 A61K 7/48

[21] 申请号 00127303.5

[43]公开日 2001 年 5 月 9 日

[11]公开号 CN 1294017A

[22]申请日 2000.11.7 [21]申请号 00127303.5

[71]申请人 王纪文

地址 200081 上海市欧阳路 568 号庐迅大厦 10 楼  
G 座

共同申请人 秦德安 陆 军

[72]发明人 王纪文 秦德安 陆 军

[74]专利代理机构 华东师范大学专利事务所

代理人 程宗德

权利要求书 2 页 说明书 5 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 载维生素 A 的神经酰胺脂质体乳剂及其  
制备和用途

[57]摘要

一种载维生素 A 的神经酰胺脂质体乳剂及其制备和用途,属生物化学和日用化学技术领域,该乳剂由维生素 A 制剂、神经酰胺制剂和蒸馏水或去离子水组成,有能长期保存,有效期长,不会聚集 分层等优点,适于作护肤品或化妆品,作护肤品或化妆品的添加剂,或作外敷药物载体,是一项值得推广和有发展前途的新技术。

ISSN 1008-4274

# 权利要求书

1.一种载维生素 A 的神经酰胺脂质体乳剂, 其特征在于, 该乳剂由维生素 A 制剂、神经酰胺制剂和蒸馏水或去离子水组成, 三组分的重量比为维生素 A 制剂: 神经酰胺制剂: 蒸馏水或去离子水 = 0.38%wt~2.44%wt : 4.74%wt~6.09%wt : 91.50%wt~94.87%wt。

2.权利要求 1 所述的载维生素 A 的神经酰胺脂质体乳剂的制备方法, 其特征在于, 操作步骤:

第一步 称取神经酰胺乳剂 G 克, 放在烧杯之类容器中;

第二步 向上步的容器中注入浓度为 95% 的医用乙醇 0.5G~1G 毫升;

第三步 把上步的容器加热至 60~70℃, 至神经酰胺制剂完全溶解后, 加入维生素 A 制剂 0.08G~0.4G 克, 搅拌均匀;

第四步 把上步制得的溶液趁热吸入注射器;

第五步 把上步的注射器中的溶液以边搅拌边注入的方式, 经针头注入 15G~20G 毫升、温度介于 55~70℃ 的蒸馏水或去离子水, 电动搅拌机的转速介于 500~1300 转/分;

第六步 注入完毕, 继续保温在 55~70℃, 搅拌 15~30 分钟;

第七步 制得 16G~21G 克淡黄色的载维生素 A 的神经酰胺脂质体乳剂, 即成品, 其中维生素 A 制剂: 神经酰胺制剂: 蒸馏水或去离子水 = 0.38%wt~2.44%wt : 4.74%wt~6.09%wt : 91.50%wt~94.87%wt。

3.根据权利要求 2 所述的载维生素 A 的神经酰胺脂质体乳剂的制备方法, 其特征在于, 操作步骤:

第一步 称取神经酰胺乳剂 60 克, 放在烧杯之类容器中;

第二步 向上步的容器中注入浓度为 95% 的医用乙醇 45 毫升;

第三步 把上步的容器加热至 65℃，直至神经酰胺制剂完全溶解后，加入维生素 A 制剂—维生素 A 醇 5 克，搅拌均匀；

第四步 把上步制得的溶液趁热吸入注射器；

第五步 把上步的注射器中的溶液以边搅拌边注入的方式，经 8 号针头注入 940 毫升、温度为 65℃的蒸馏水或去离子水中，电动搅拌机的转速为 900 转/分；

第六步 注入完毕，继续保温在 60℃，搅拌 15 分钟；

第七步 制得 1000 克淡黄色的载维生素 A 的神经酰胺脂质体乳剂，即成品，其中维生素 A 制剂：神经酰胺制剂：蒸馏水或去离子水 = 0.5%wt : 6%wt : 93.5%wt。

4. 根据权利要求 2 或 3 所述的载维生素 A 的神经酰胺脂质体乳剂的制备方法，其特征在于，操作步骤：

第一步、第二步、第四步、第五步、第六步和第七步与权利要求 3 的相应步骤相同；

第三步为把上步的容器加热至 65℃，直至神经酰胺制剂完全溶解后，加入维生素 A 制剂—维生素 A 棕榈酸酯 5 克，搅拌均匀。

5. 权利要求 1 或 2 或 3 或 4 所述的载维生素 A 的神经酰胺脂质体乳剂的用途，其特征在于，该乳剂作护肤品或化妆品，作护肤品或化妆品的添加剂，或作外敷药物载体。

## 载维生素 A 的神经酰胺脂质体乳剂及其制备和用途

本发明涉及一种载维生素 A 的神经酰胺脂质体乳剂及其制备和用途，属生物化学和日用化学技术领域。

背景技术。专利号和名称分别为 JP4270218A2 和 ‘Water suspension of vitamin A-containing liposome’ 的日本专利推出一种载维生素 A 的磷脂脂质体乳剂，确切说，推出一种以大豆磷脂脂质体为药物载体的载维生素 A 的大豆磷脂脂质体乳剂。背景技术的优缺点主要受到大豆磷脂脂质体的制约。优点：1.生物相溶性和对细胞通透性好，维生素 A 易于随大豆磷脂脂质体进入细胞，被细胞吸收。2.乳剂有提高维生素 A 稳定性的作用。因为单独使用维生素 A 时，其热敏性、光敏性和易氧化性都比较差，即稳定性较差。3.进入人体后，该乳剂赋予维生素 A 缓慢释放其药效的功能，使维生素 A 具有缓释性。缺点：1.大豆磷脂含较多的不饱和键，极易氧化，致使制成的载维生素 A 的乳剂难以长期保存，有效期短暂。2.载维生素 A 的大豆磷脂脂质体乳剂的乳剂稳定性差，易聚集分层。3.大豆磷脂脂质体不是皮肤细胞间物质。由于该乳剂主要用作护肤品或化妆品，或作它们的添加剂，所以皮肤细胞吸收非皮肤细胞间物质，并无益处。

本发明的第一个目的是推出一种载维生素 A 的神经酰胺脂质体乳剂，该乳剂采用含少量不饱和键的皮肤细胞间物质—神经酰胺制剂作维生素 A 的载体。

本发明的第二个目的是推出一种制备上述乳剂的方法。

本发明的第三个目的是推出一种上述乳剂的用途。把上述乳剂

作护肤品或化妆品、作护肤品或化妆品的添加剂或作外敷药物的载体。

现详细说明本发明的技术内容。

一种载维生素 A 的神经酰胺脂质体乳剂，其特征在于，该乳剂由维生素 A 制剂、神经酰胺制剂和蒸馏水或去离子水组成，三组分的重量比为维生素 A 制剂：神经酰胺制剂：蒸馏水或去离子水 = 0.38%wt~2.44%wt：4.74%wt~6.09%wt：91.50%wt~94.87%wt。

神经酰胺制剂的来源：1. 法国 LABO-SERO 公司出品一种神经酰胺制剂，商品名为 Ceramides LS3773。该制剂是从牛或马脑中提取纯化制得的，其主要成分：神经酰胺类物质（半乳糖神经酰胺）60%wt，磷脂 38%wt，胆固醇 2%wt。2. 上海华东师范大学出品的一种神经酰胺制剂。该制剂是从猪脑中提取纯化制得的，其主要成分：神经酰胺类物质（半乳糖神经酰胺）60%wt，磷脂 30%wt，胆固醇 10%wt。

市售维生素 A，一般为维生素 A 制剂，即维生素 A 酯（维生素 A 棕榈酸酯、维生素 A 醋酸酯）和维生素 A 醇。

一种载维生素 A 的神经酰胺脂质体乳剂的制备方法，其特征在于，操作步骤：

第一步 称取神经酰胺乳剂 G 克，放在烧杯之类容器中；

第二步 向上步的容器中注入浓度为 95% 的医用乙醇 0.5G~1G 毫升；

第三步 把上步的容器加热至 60~70℃，至神经酰胺制剂完全溶解后，加入维生素 A 制剂 0.08G~0.4G 克，搅拌均匀；

第四步 把上步制得的溶液趁热吸入注射器；

第五步 把上步的注射器中的溶液以边搅拌边注入的方式，经针头注入 15G~20G 毫升、温度介于 55~70℃ 的蒸馏水或去离子水，电动搅拌机的转速介于 500~1300 转/分；

第六步 注入完毕，继续保温在 55~70℃，搅拌 15~30 分钟；

第七步 制得 16G~21G 克淡黄色的载维生素 A 的神经酰胺脂质体乳剂，即成品，其中维生素 A 制剂：神经酰胺制剂：蒸馏水或去离子水 = 0.38%wt ~ 2.44%wt : 4.74%wt ~ 6.09%wt : 91.50%wt ~ 94.87%wt。

成品中医用乙醇的含量极低，可略而不计，因为医用乙醇在第六步中几乎全部挥发掉了。

#### 实施例 1。

根据上述的制备载维生素 A 的神经酰胺脂质体乳剂的方法，其特征在于，操作步骤：

第一步 称取神经酰胺乳剂 60 克，放在烧杯之类容器中；

第二步 向上步的容器中注入浓度为 95% 的医用乙醇 45 毫升；

第三步 把上步的容器加热至 65℃，直至神经酰胺制剂完全溶解后，加入维生素 A 制剂—维生素 A 醇 5 克，搅拌均匀；

第四步 把上步制得的溶液趁热吸入注射器；

第五步 把上步的注射器中的溶液以边搅拌边注入的方式，经 8 号针头注入 940 毫升、温度为 65℃ 的蒸馏水或去离子水中，电动搅拌机的转速为 900 转/分；

第六步 注入完毕，继续保温在 60℃，搅拌 15 分钟；

第七步 制得 1000 克淡黄色的载维生素 A 的神经酰胺脂质体乳剂，即成品，其中维生素 A 制剂：神经酰胺制剂：蒸馏水或去离

子水 = 0.5%wt : 6%wt : 93.5%wt。

成品指标:

- 1.外观: 淡黄色均匀乳浊液。
- 2.pH 值: 5.5~7.0
- 3.乳剂稳定性: 在 0℃下放置 24 小时不聚集分层; 在 40℃下放置 24 小时不聚集分层。
- 4.脂质体粒径: 90% 以上的脂质体粒径  $\leq 0.5 \mu m$ 。
- 5.脂质体形态: 在显微镜, 视野中呈圆形颗粒。
- 6.维生素 A 醇含量: 0.5%。
- 7.红外光谱: 有特定的神经酰胺类物质的红外光谱。

实施例 2。

根据上述的制备载维生素 A 的神经酰胺脂质体乳剂方法, 其特征在于, 操作步骤:

第一步、第二步、第四步、第五步、第六步和第七步与实施例 1 的相应步骤相同;

第三步为把上步的容器加热至 65℃, 直至神经酰胺制剂完全溶解后, 加入维生素 A 制剂—维生素 A 棕榈酸酯 5 克, 搅拌均匀。

成品指标:

- 1、2、3、4、5 和 7 与实施例 1 的对应项完全相同;
6. 维生素 A 棕榈酸酯含量: 0.5%。

鉴于本发明涉及的乳剂所载药物, 维生素 A 具有如下主要功效:

1. 帮助保养上皮细胞, 尤其是皮肤受到太阳暴晒后, 对新细胞的形成有促进作用;
2. 提高皮肤弹性, 增强皮肤抵御光老化、光敏感性的能力;
3. 作为生物调节剂, 提高细胞有丝分裂的活性, 增强细胞

增殖和代谢的能力；4.提高皮肤中酶的活性，促进胶原的合成，使皮肤变得光滑、柔软；5.提高角质的水分含量，减缓表皮角质化的进程；6.使角蛋白的形成多样化；7.改善上皮组织；8.改善表皮细小皱纹、皮肤颜色、以及皮肤色素沉淀；9.最新研究发现，它对皮肤癌的防止有效果，加上该乳剂中的神经酰胺脂质体具有大豆磷脂脂质体的全部优点，没有大豆磷脂脂质体的缺点，尤其是它本身又是皮肤细胞间物质，所以，该乳剂比背景技术所涉的载维生素 A 的磷脂脂质体乳剂更适宜作护肤品或化妆品、作护肤品或化妆品的添加剂或作外敷药物的载体。

上述的载维生素 A 的神经酰胺脂质体乳剂的用途，其特征在于，该乳剂作护肤品或化妆品，作护肤品或化妆品的添加剂，或作外敷药物载体。

与背景技术相比，本发明所涉乳剂具有下列优点：

- 1.神经酰胺制剂含较少的不饱和键，不易氧化，致使制成的乳剂能长期保存，有效期长。
- 2.该乳剂的乳剂稳定性高，不会聚集分层。
- 3.该乳剂的药物载体—神经酰胺制剂本身是皮肤细胞间物质，易于被细胞吸收，成为细胞的组分。

本发明所涉的制备方法适于用来制备载维生素 A 的神经酰胺脂质体乳剂，该乳剂特别适于作护肤品或化妆品，作护肤品或化妆品的添加剂，或作外敷药物载体。本发明对制药工业和日用化学工业，尤其是化妆品工业有着重要的意义，能产生巨大的经济效益，是一项值得推广和有发展前途的新技术。